

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 59-044345

(43)Date of publication of application : 12.03.1984

(51)Int.Cl.

C07C101/04

C07C 99/00

C07C101/12

C07C119/08

C07C119/10

C07D263/10

(21)Application number : 57-154033

(71)Applicant : TOYO JOZO CO LTD

(22)Date of filing : 06.09.1982

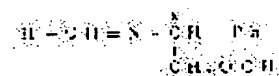
(72)Inventor : KAMATA KAZUYUKI
TERAJIMA MASANAO

(54) PREPARATION OPTICAL ACTIVE BETA-AMINO ACID AND ITS INTERMEDIATE

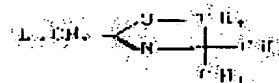
(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled compound in high optical purity, by reacting a novel Schiff base with a lithiooxazoline compound, hydrolyzing the reaction product with an acid to give a novel intermediate, reducing it so that an α -methoxymethyl-benzyl group is removed from it.

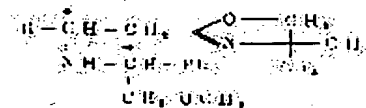
CONSTITUTION: A Schiff base shown by the formula I (R is aliphatic group, aromatic group, heterocyclic group; Ph is phenyl which may have substituent group; *C is optical active asymmetric carbon) is reacted with a lithiooxazoline compound shown by the formula II to give a novel compound shown by the formula III, which is hydrolyzed with an acid to give a novel compound shown by the formula IV, which is reduced so that an α -methoxymethyl-benzyl group is removed, to give the desired optical active β -amino acid. The optical active Schiff base shown by the formula I and the compound shown by the formula II are subjected to addition reaction in an extremely high stereoselectivity, and the reaction product is hydrolyzed with the acid, and reduced to give the β -amino acid in extremely high optical purity.



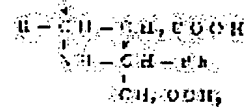
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection][Date of requesting appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of extinction of right]

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—44345

⑤ Int. Cl.³
C 07 C 101/04
99/00
101/12
119/08
119/10
C 07 D 263/10

識別記号

庁内整理番号
6956—4H
6956—4H
6956—4H
7731—4H
7731—4H
7330—4C

⑬ 公開 昭和59年(1984)3月12日

発明の数 6
審査請求 未請求

(全 13 頁)

⑭ 光学活性 β-アミノ酸の製造法およびその中間体

札幌市北区北17条西2丁目21番605

⑮ 特 願 昭57—154033

⑯ 発 明 者 寺島正直

⑯ 出 願 昭57(1982)9月6日

札幌市白石区厚別南7丁目5—26

特許法第30条第1項適用 昭和57年4月4日
社団法人日本薬学会主催「日本薬学会第102年会」において発表

⑰ 出 願 人 東洋醸造株式会社

静岡県田方郡大仁町三福632番地の1

⑱ 発 明 者 鎌田和之

⑲ 代 理 人 弁理士 小林和憲

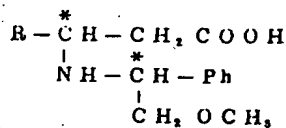
明 細 書

1. 発明の名称

光学活性 β-アミノ酸の製造法およびその中間体

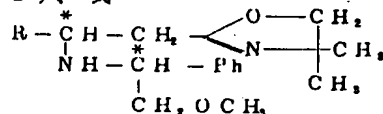
2. 特許請求の範囲の欄

1)、式

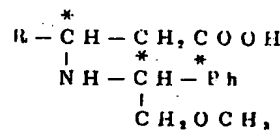


(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされる化合物を還元により脱α-メトキシメチルベンジル化することを特徴とする光学活性β-アミノ酸の製造法。

2)、式

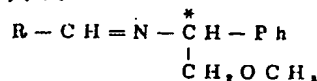


(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされる化合物を酸加水分解し、得られた式



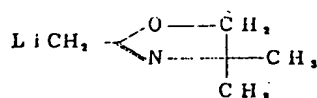
(式中、RおよびPhは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物を還元により脱α-メトキシメチルベンジル化することを特徴とする光学活性β-アミノ酸の製造法。

3)、式

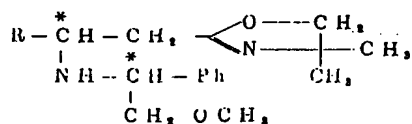


(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、*Cは光学

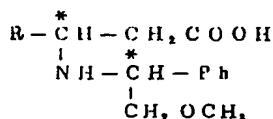
活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされるシッフ塩基を式



で表わされるリチオオキサゾリン化合物と反応させて、式



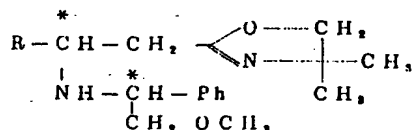
(式中、RおよびPhは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物を得、該化合物を酸加水分解し、得られた式



(式中、RおよびPhは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされる化

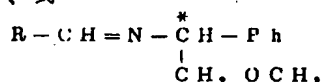
れるアルデヒドと反応させることを特徴とする特許請求の範囲4項記載のシッフ塩基。

6)、式

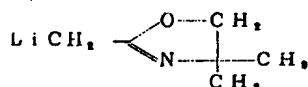


(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換されていてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされる化合物。

7)、式

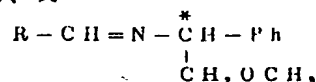


(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換されていてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされるシッフ塩基と式



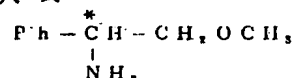
合物を還元により脱 α -メトキシメチルベンジル化することを特徴とする光学活性 β -アミノ酸の製造法。

4)、式



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされるシッフ塩基。

5)、式



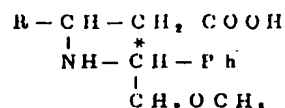
(式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされるアミノ化合物を式



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基を示す)で表わさ

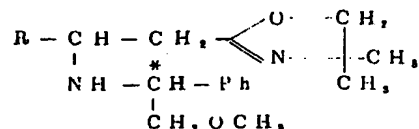
で表わされるリチオオキサゾリン化合物を反応させることを特徴とする特許請求の範囲第6項記載の化合物。

8)、式



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換されていてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされる化合物。

9)、式



(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基、Phは置換されていてもよいフェニル基を示し、*Cは光学活性

の不斉炭素原子を意味する)で表わされる化合物を酸加水分解することを特徴とする特許請求の範囲第8項記載の化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、光学活性β-アミノ酸の製造法およびその中間体に関する。

光学活性なα-アミノ酸の不斉合成法に関する研究は数多く報告されているが、β-アミノ酸の不斉合成に関する報告は少ない。従来、β-アミノ酸の一般的合成法としては、例えば①α、β-不飽和のカルボン酸またはそのエステルあるいはニトリルなどにアミノ基を求核的に付加させる方法〔例えばJ. Am. Chem. Soc., 67, 1414(1945)〕では光学活性体を得ることは期待できない②アミノ基が保護されたα-アミノ酸からArndt-Eistert反応によつて誘導する方法〔例えばJ. Org. Chem., 16, 1308(1951)〕では入手し得る光学活性なα-アミノ酸の種類が限られている。③β-ラクタム化合物の加水分解による方法〔例えばJ. Org. Chem., 37, 3286(1972)〕

56-125362号〕。

しかしながら、β-ラクタム環の置換基の立体配向、光学異性は抗菌力などの生物活性に大きな影響を与えることは周知の事実であり、望みの立体異性、光学異性を有するβ-ラクタムを得るためには、光学純度の高いβ-アミノ酸を合成する必要がある。

そこで、本発明者は光学活性なシッフ塩基を用いる方法に着目し、種々研究を続けた結果、光学活性なシッフ塩基にカルバニオンとしてリチオオキサゾリン化合物の付加反応を行うと、極めて高い立体選択性のあるβ-アミノオキサゾリン化合物が得られ、これを酸加水分解し、次いで水素化分解することによりβ-アミノ酸が極めて高い光学純度で得られることを知った。本発明は上記の知見に基づいて完成されたものである。

本発明は、式

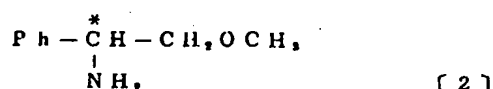


では光学純度が低いものしか得られない。最近、④光学活性なシッフ塩基からReformatsky反応を利用する合成法が報告された〔Chem. Pharm. Bull., 26, 260(1978)〕が、光学純度が低く、満足すべき方法とは言い難い。

近年、抗菌活性の強い単環β-ラクタム化合物、例えばスルファセシン〔Nature, 289(12), 590(1981)〕、モノバクタム類〔Nature, 291(11), 489(1981)〕が天然から発見され、また合成品としてSQ 26776〔R. B. Sykes et al, 第12回国際化学療法学会, ローレンス, イタリア(1981)〕が発表され、化学療法剤としての有用性が注目されている。

β-アミノ酸は分子内脱水縮合により容易に単環β-ラクタムに誘導することができ〔例えば、Heterocycles, 12, 1301(1979)、Tetrahedron Letters, 1980, 730、J. Am. Chem. Soc., 102, 6161(1980)、J. Am. Chem. Soc., 103, 2406(1981)など〕、SQ 26776などの重要な合成中間体を提供し得るものである〔特開昭

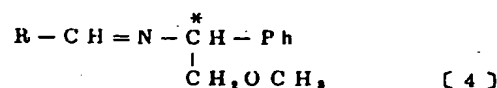
(式中、Rは脂肪族基、芳香族基、芳香脂肪族基、脂環式基または複素環式基を示し、*Cは光学活性の不斉炭素原子を意味する)で表わされる光学活性β-アミノ酸の製造に際し、式



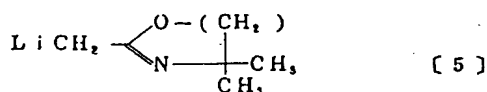
(式中、Phは置換基を有していてもよいフェニル基を示し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされるアミノ化合物を式



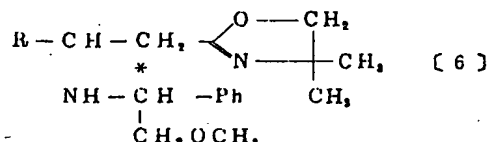
(式中、Rは前記と同じ基を意味する)で表わされるアルデヒドと反応させることにより得られる式



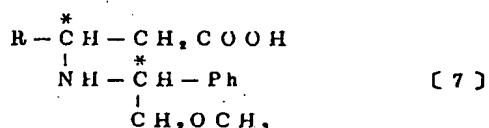
(式中、RおよびPhは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされるシッフ塩基を式



で表わされるリチオオキサゾリン化合物と反応させて、式



(式中、RおよびPhは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物を得、該化合物[6]を酸加水分解し、得られた式



(式中、RおよびPhは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味を有する)で表わされる化合物を還元により脱α-メトキシメチルベンジル化することを特徴とする光学活性β-アミノ酸

アミノアルコールに炭酸カリ水溶液の存在下無水酢酸を反応させてアミノ基をアセチル基で保護し、得られた光学活性アセチルアミノアルコールに有機溶媒中NaHを反応させた後、ヨウ化メチルでO-メチル化し、次いでアセチル基を塩酸で加水分解する方法が好ましい一例である。

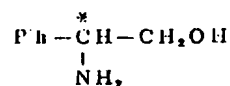
上記シッフ塩基[4]は、アミノ化合物[2]をアルデヒド[3]と反応させることにより得られる。

上記の反応は、アミンとアルデヒドからシッフ塩基を形成する公知の方法により行われる。通常ベンゼンなどの不活性有機溶媒中、脱水剤の存在下で行われる。

上記のアルデヒド[3]としては脂肪族アルデヒド、芳香族アルデヒド、芳香脂肪族アルデヒド、脂環式アルデヒドまたは複素環式アルデヒドが挙げられる。これらのアルデヒドは分子中に置換基を有していてもよく、後の反応において遊離の状態で存在することが好ましくない官能基、例えばアミノ基、カルボキシル基、水酸基などは、公知の適当な保護基で保護されることは言うまでもな

の製造法であり、化合物[6]を酸加水分解し、得られた化合物[7]を還元により脱α-メトキシメチルベンジル化することを特徴とする光学活性β-アミノ酸の製造法、化合物[7]を還元により脱α-メトキシメチルベンジル化することを特徴とする光学活性β-アミノ酸の製造法ならびに光学活性β-アミノ酸の製造に必要な新規中間体、即ちシッフ塩基[4]、化合物[b]および化合物[7]も包含される。

上記のアミノ化合物[2]は、光学活性の核に置換基を有していてもよいフェニルグリシンを有機溶媒中LiAlH₄で還元して、式



(式中、Phは前記と同じ基を意味し、*Cは前記と同じ意味する)で表わされるアミノアルコールを得、このアミノ基を適当なアミノ保護し、その水酸基をO-メチル化し、次いでアミノ保護基を脱離することにより得られる。例えば、前記

い。

次に、上記の反応により得られるシッフ塩基[4]にリチオオキサゾリン化合物[5]を反応させるのであるが、通常乾燥有機溶媒中-45~-80℃の冷却下で行われる。リチオオキサゾリン化合物[5]は予めブチルリチウムなどの低級アルキルリチウムのヘキサンの如き乾燥有機溶媒の溶液を2, 4, 4-トリメチル-2-オキサゾリンの乾燥有機溶媒、例えばテトラヒドロフランの溶液と反応させて得られた反応液に前記シッフ塩基[4]の乾燥有機溶媒の溶液を加えて反応させることにより得られる。

このようにして得られた化合物[6]を反応液から採取するには、反応液に水性溶液を加え非親水性有機溶媒で抽出することにより行われる。

次に、化合物[6]を加水分解して化合物[7]を得るのであるが、通常塩酸の如き鉱酸と加熱することにより行われる。反応液から化合物[7]を採取するには、反応液をアルカリでアルカリ性として非親水性有機溶媒で洗浄し、水層を酸で酸性と

した後、減圧乾固し、ジクロロメタンの如き有機溶媒で処理し、母液はさらに減圧濃縮し、水に溶解する成分をさらに減圧濃縮することにより得られる。これをジクロロメタンの如き有機溶媒で処理し、乾燥して化合物〔7〕が得られる。上記化合物は塩酸塩の如き酸で無定形の固体として得られるが、遊離酸とする場合には、カチオン交換樹脂によるイオン交換を行なえばよい。

次に、化合物〔7〕を還元により脱 α -メトキシメチルーベンジル化して、所望の光学活性 β -アミノ酸を得るのであるが、この還元は、含水アルコール中、Pd/Cの如き水素添加触媒の存在下水素添加することにより得られる。反応条件は常圧でも、加圧下でもよい。

反応液から光学活性 β -アミノ酸を採取するには、まず触媒を除去し、母液を減圧濃縮し、残渣をイオン交換樹脂、例えばカチオン交換樹脂IR-120によるイオン交換を行うことにより分離精製することができる。

次に、参考例および実施例を挙げて本発明を具

体的に説明するが、これにより本発明を限定するものではない。

参考例 1

(-)-(R)-2-アセトアミド-2-フェニルエタノール

(-)-(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノール 9.62 g (0.07 モル), $[\alpha]_D^{25} -26.5^\circ$ (C=9.0, メタノール) のジクロロメタン (100 ml) 溶液と 2.0 g 炭酸カリウム水溶液 50 ml の混合物に氷冷下攪拌しながら無水酢酸 10.72 g (0.105 モル) を 1 時間かけて滴下した。滴下後、氷冷下で 15 分間攪拌した後、室温で 2 時間攪拌した。反応後、ジクロロメタン層と水層とを分離し、水層をジクロロメタン 40 ml で 5 回抽出した。ジクロロメタン層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をジエチルエーテルで処理した後、伊取して無色結晶状の (-)-(R)-2-アセトアミド-2-フェニルエタノール 12.31 g (収率 98%) を得た。

融点; 101~102.5 $^\circ$ C

$[\alpha]_D^{25} -86.9^\circ$ (C=1.05, クロロホルム)
IR (Nujol); 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) δ ppm; 1.86 (s, 3H), 3.55~3.93 (m, bd., 重複), 4.76~5.02 (m, 1H), 7.18 (s, 5H)

参考例 2

(-)-N-[(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アセトアミド

(-)-(R)-2-アセトアミド-2-フェニルエタノール 3.58 g (20 mモル) を乾燥テトラヒドロフラン 3.5 ml に懸濁し、攪拌下室温中窒素ガス気流下 NaH 1.10 g (23 mモル) と乾燥テトラヒドロフラン 5 ml の混合物を少量ずつ加え、10 時間攪拌した。活発にガスが発生し、反応混合物を 1 時間攪拌した。これにヨウ化メチル 3.4 g (24 mモル) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を室温で 25 分間で滴下しさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を氷冷した飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ有機層を分離し、水層をジエチルエーテル 15 ml で 3 回抽出した後、先の有機層と合せ、

飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状物 3.71 g を得た。これを放置して結晶化し、ベンゼンから再結晶化して無色結晶状の (-)-N-[(R)-メトキシ-1-フェニルエチル]アセトアミド 2.05 g (収率 53%) を得た。

融点; 85.5~86.5 $^\circ$ C

$[\alpha]_D^{25} -80.5^\circ$ (C=1.22, クロロホルム)
IR (Nujol); 1640 cm^{-1}

¹H NMR (CDCl₃) δ ppm; 1.95 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.57 (d, J=5 Hz), 5.10 (m, J=8 Hz, 5 Hz, 1H), 7.22 (s, 5H)

Mass (m/z); 194 (M^++1), 193 (M^+), 148 ($M^+-CH_2OCH_3$), 106 ($M^+-CH_2OCH_3-CH_2=C=O$)

参考例 3

(-)-(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

(-)-N-[(R)-2-メトキシ-1-フェニル

エニルエチル]アセトアミド10.28g(53.2mmol)に3N塩酸60mlを加え、3.5時間加熱還流した。反応液を冷却し、ジエチルエーテル25mlで2回洗浄した。水層を炭酸カリウム飽和10%水酸化カリウム水溶液でアルカリ性となし、ジエチルエーテル50mlで3回抽出した。エーテル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下エーテルを留去した。残渣の油状物を減圧蒸留して無色液状の(一)-(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン5.85g(収率73%)を得た。

沸点; 77~78℃/2mmHg

$[\alpha]_D^{25} - 49.4^\circ$ (C=3.91, ベンゼン)

IR(film); 3380, 3310, 1590(bd)
cm⁻¹

¹H NMR(CDCℓ₂) δ TMS_{ppm}; 1.66(s, bd., 2H), 3.32(s., 重複), 3.20~3.56(m., 重複), 4.12(d, d., J=8Hz, 4Hz, 1H)

実施例 1

(一)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)

実施例 2

(一)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

2,4,4-トリメチル-2-オキサゾリン0.89g(7.87mmol)の乾燥テトラヒドロフラン(25ml)溶液に-80℃に冷却下攪拌しつつ乾燥窒素ガス気流下15%ブチリチウムのヘキサン溶液4.8ml(7.9mmol)をシリンジを通して15分間で滴下し、-80℃で30分間攪拌した。これに-60℃に冷却下攪拌しつつ(一)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン7.15mmol(1.568g)7.15mmolの乾燥テトラヒドロフラン(15ml)溶液を30分間で加え、-65~-60℃で6.5時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、有機層と水層を分離した。水層をジエチルエーテル30mlで3回抽出し、その抽出液と前の有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。

-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

(一)-(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン1.58g(10.5mmol)を乾燥ベンゼン10mlに溶かし、これに氷冷下窒素ガス気流下攪拌しつつイソバレルアルデヒド10.5mmol(0.901g)を少量ずつ加え、次いで無水硫酸マグネシウム4gを加え、10時間攪拌した。その間隔々に室温に戻した。反応後、脱水剤を除去し、減圧下40℃以下でベンゼンを留去して無色に近い液状の(一)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン2.304gを得た。

$[\alpha]_D^{20} - 30.6$ (C=4.03, ヘキサン)

IR(film); 1670cm⁻¹

¹H NMR(CDCℓ₂) δ TMS_{ppm}; 0.91(d., J=7Hz), 0.94(d., J=7Hz)(6H), 2.18(d, d., J_A=5Hz, J_B=7Hz, 2H), 3.31(s., ~3H), 3.61(d., J=6.5Hz, 2H), 4.27(t., J=6.5Hz, 1H), 7.27(m., 2.5H), 7.68(t., J=5Hz, 1H)

無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して微黄色油状の(一)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン2.089gを得た。

$[\alpha]_D - 85.4^\circ$ (C=3.29, ヘキサン)

IR(film); 1665cm⁻¹

¹H NMR(CDCℓ₂) δ TMS_{ppm}; 0.63, 0.81(各d., J=6Hz, ~6H), 1.24(s., 重複), 2.35(d., J=5.5Hz, 2H), 2.7(m., 1H), 3.31(s., 重複), 3.35(m., 重複), 3.83(s., 2H), 4.04(t., J=6.5Hz, 1H), 7.24(m., 5H)

実施例 3

(一)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサン酸

(一)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

2.96 gに3 N塩酸30 mlを加え、4時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、ジエチルエーテル25 mlで3回洗浄した。水層を40%水酸化カリウム水溶液でアルカリ性となし、これに炭酸カリウムを加えて飽和にした後、ジエチルエーテル30 mlで3回洗浄した。水層を3 N塩酸で酸性となし、減圧乾固した。残渣にジクロロメタン80 mlを加えてつき杵き、ろ過した。ろ液を減圧乾固し、水50 mlに溶かし、ろ過後、減圧濃縮した。残渣にジクロロメタン80 mlを加え、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。5酸化リン上減圧乾燥して、無色吸湿性無定形粉末状の(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサノール・塩酸塩2.437 gを得た。

$[\alpha]_D^{20} = -26.0^\circ$ (C=3.15, 水)

NMR (D_2O) δ ppm: 0.73 (d., J=5 Hz, 6H), 1.3-3~1.6-0 (m, 重複, 3H), 2.55~3.06 (m., 2H), 3.46 (s., 重複), 3.69~4.23 (m., 2H), 7.50 (s., 5H)

エタノールからの再結晶品は融点; 222.5~223°C (分解) および $[\alpha]_D^{22} + 29.6^\circ$ (C=2.20, 水) を有する。文献 [A. Chimiak, Roc. Chem., 43, 29.9 (1969)] 値は融点; 223~224°C, $[\alpha]_D^{20} + 30.0^\circ$ (C=2, 水) であることから、上記の製品は極めて光学純度の高いものであることが分る。

実施例 5

(-)-(R)-N-エチリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

(-)-(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン2.06 g (13.7 mモル) をペンタン15 mlに溶かし、これに氷冷下蒸留したアセトアルデヒド0.66 g (15 mモル) のペンタン (15 ml) 溶液を滴下した後、次いで無水硫酸マグネシウム4 gを加え、氷冷下15時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を10°C以下に保ちながら減圧濃縮して無色油状の(-)-(R)-N-エチリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンをほぼ定量的に得た。

上記化合物をイオン交換樹脂1R-120を用いるイオン交換 (溶出溶媒; 1.5 Nアンモニア水) により遊離酸が得られた。

融点; 106.5~108.5°C

$[\alpha]_D^{21} = -41.9^\circ$ (C=3.15, 水)

実施例 4

(+)-(S)-3-アミノ-5-メチルヘキサノール

(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサノール・塩酸塩1.3 gを50%含水エタノール40 mlに溶かし、10% Pd/C 1.30 gの存在下、20 kg/cm²の圧力下、18°Cで2.05時間水素添加した。反応後、触媒をろ去し、母液を減圧濃縮した。残渣をイオン交換樹脂1R-120にチャージし、1.5 Nアンモニア水で溶出するイオン交換を行って、(+)-(S)-3-アミノ-5-メチルヘキサノール5.46 gを得た。

融点; 211.5~212°C (分解)

$[\alpha]_D^{24} = +27.6^\circ$ (C=2.10, 水)

$[\alpha]_D^{18} = -39.5^\circ$ (C=3.95, ヘキサン)

1R (film); 1665 cm⁻¹

NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.98 (d., 3H, CH₃-C), 3.31 (s., 3H, OCH₃), 3.40~3.83 (m., 2H, -CH₂-O-), 4.27 (d, d, 1H, -CH-CH₂O-), 7.12~7.43 (m, 5H, Ph), 7.74 (q., 1H, -CH=N-)

実施例 6

(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノプロピル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

実施例2において、(-)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン7.15 mモルの代わりに(-)-(R)-N-エチリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン7.15 mモルを用い、-65~-60°Cで6.5時間の代わりに-80°Cで4.5時間の反応条件で行って、油状の上記標記化合物を得た。

収率; 96%

$[\alpha]_D^{10} = -77.4^\circ$ (C=2.97, ヘキサン)

IR (film); 1660, 3320 cm^{-1}

NMR (CDC ℓ_3) δ $\frac{\text{TMS}}{\text{ppm}}$; 1.02 (d., 3H, CH_3 -CH-N-), 1.24 (s., 6H), 2.36 (oct., 2H), 2.74~3.06 (m., 1H, CH -N-), 3.32 (s., OCH_3), 3.36 (d., $-\text{CH}_2\text{O}-$, 重複, 5H), 3.85 (s., 2H), 4.10 (d.d., 1H, $-\text{N}-\text{CH}-\text{Ph}$), 7.14~7.43 (m., 5H, Ph)

実施例 7

(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ酪酸

実施例3において、(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの代わりに(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノプロピル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンを用いて吸湿性無定形粉末状の上記標記化合物の塩酸塩を得た。収率93%

$[\alpha]_D^{20} - 26.7^\circ$ (C=3.30, 水)

NMR (CDC ℓ_3) δ $\frac{\text{TMS}}{\text{ppm}}$; 1.43 (d., 3H,

CH_3 -CH-N-), 2.50~3.07 (m., 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.44 (s., OCH_3 および 3.29~3.58 (m., CH_2 -CH-N) (重複, 4H), 3.61~3.86 (m., 1H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 4.07~4.58 (m., 2H, 重複, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$), 7.32~7.58 (m., 3H, Phの3, 4, 5-プロトン), 7.58~7.85 (d., 2H, Phの2, 6-プロトン)

上記化合物をイオン交換樹脂IR-120を用いるイオン交換(溶出溶媒; 1.5Nアンモニア水)により油状の遊離酸が得られた。収率96%

$[\alpha]_D^{20} - 25.1^\circ$ (C=3.03, 水)

NMR (D $_2$ O) δ $\frac{\text{DSS}}{\text{ppm}}$; 1.23 (d., 3H, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.46 (oct., 2H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 3.43 (s., OCH_3) および 3.26~3.56 (m., $-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2$) (重複, 3H), 3.79 (oct., 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}$), 4.58 (d.d., 1H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}-\text{Ph}$), 7.45 (s., 5H, Ph)

Mass (EI) m/z; 238 (MH $^+$), 237 (M $^+$)

実施例 8

(+)-(S)-3-アミノ酪酸

実施例4において、(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサノ酸・塩酸塩の代わりに(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ酪酸・塩酸塩を用いて(+)-(S)-3-アミノ酪酸を得た。収率88%

融点; 209~209.5 $^\circ\text{C}$ (分解)

$[\alpha]_D^{21} + 36.5^\circ$ (C=1.04, 水)

NMR (D $_2$ O) δ $\frac{\text{DSS}}{\text{ppm}}$; 1.31 (d., 3H, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 2.46 (d., 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.37~3.79 (m., 1H, $-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2$)

Mass (EI) m/z; 104 (MH $^+$), 103 (M $^+$)

メタノールからの再結晶品は融点; 211.5~212 $^\circ\text{C}$ (分解) および $[\alpha]_D^{21} + 37.9^\circ$ (C=1.04, 水) を有する。文献 [J. Chem. Soc., 1952, 3316] 値は融点; 212 $^\circ\text{C}$, $[\alpha]_D^{25} + 38.8^\circ$ (C=0.48, 水) であることから、上記の製品は極め

て光学純度の高いものであることが分る。

実施例 9

(-)-(R)-N-ブチリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

実施例1において、イソバレルアルデヒドの代わりにブチルアルデヒドを用いて、定量的に(-)-(R)-N-ブチリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを得た。

$[\alpha]_D^{24} - 40.9^\circ$ (C=4.42, ヘキサン)

IR (film); 1665 cm^{-1}

NMR (CDC ℓ_3) δ $\frac{\text{TMS}}{\text{ppm}}$; 0.93 (t., 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.33~1.81 (m., 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.13~2.43 (m., 2H, $-\text{N}=\text{CHCH}_2-$), 3.32 (s., 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.61 (d., 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$), 4.26 (t., 1H, $-\text{N}-\text{CH}-$), 7.15~7.42 (m., 5H, Ph), 7.68 (t., 1H, $-\text{CH}=\text{N}-$)

実施例 10

(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノブチル]

-4, 4-ジメチル-2-オキサゾリン

実施例2において、(-)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンの代りに(-)-(R)-N-ブチリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを用い、-65~-60℃で6.5時間の代りに-78℃で8時間の反応条件で行つて、油状の上記標記化合物を得た。収率88%。

IR (film); 1665 cm^{-1}

NMR (CDCl_3) δ TMS ppm ; 0.77 (t., 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (s., オキサゾリンの4, 4-ジメチル) および 1.10~1.55 (m., $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CH}-\text{N}$) (重複, 10H), 2.38 (d., 2H, $-\text{CH}_2-\text{オキサゾリン}$), 2.57~2.86 (m., 1H $-\text{N}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{オキサゾリン}$), 3.32 (s., $-\text{OCH}_3$) および 3.36 (d., $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$) (重複, 5H)

実施例 11

(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノヘキサン酸

2.46 (oct., 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.11~3.37 (m., 1H, $-\text{CHCH}_2\text{COOH}$), 3.43 (s., 3H, OCH_3), 3.87 (oct., 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 7.46 (s., 5H, Ph)

Mass (EI) m/z; 266 (MH^+)

実施例 12

(+)-(S)-3-アミノヘキサン酸

実施例4において、(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサン酸・塩酸塩の代りに(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノヘキサン酸・塩酸塩を用いて(+)-(S)-3-アミノヘキサン酸を得た。収率89%

融点; 199.5~200℃(分解)

$[\alpha]_D^{25} + 3.49^\circ$ (C=8.46, 水)

NMR (D_2O) δ DSS ppm ; 0.90 (t., 3H, CH_3 , CH_2CH_2-), 1.14~1.76 (m., 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 2.39 (oct., 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.30~3.62 (m., 1H, $-\text{CH}-\text{N}$)

メタノール-ジエチルエーテルからの再結晶品

実施例3において、(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4, 4-ジメチル-2-オキサゾリンの代りに(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノブチル]-4, 4-ジメチル-2-オキサゾリンを用いて無定形粉末状の上記標記化合物の塩酸塩を得た。収率80%

NMR (D_2O) δ DSS ppm ; 1.76 (t., 3H, CH_3 , CH_2-), 1.03~1.46 (m., 2H, CH_2CH_2-), 1.50~1.83 (m., 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}-\text{N}-$), 2.76 (oct., 2H, $-\text{CH}_2\text{COOH}$), 3.43 (s., OCH_3) および 3.30~3.58 (m., $-\text{CH}-\text{CH}_2\text{COOH}$) (重複, 3H), 3.88 (oct., 2H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 7.46 (s., 5H, Ph)

上記化合物をイオン交換樹脂1R-120を用いるイオン交換(落山溶媒; 1.5Nアンモニア水)により油状の遊離酸が得られた。収率93%

NMR (D_2O) δ DSS ppm ; 0.73 (t., 3H, $-\text{CH}_3$, CH_3), 1.02~1.73 (m., 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$),

は融点; 204~205℃(分解)および $[\alpha]_D^{21} + 36.5$ (C=2.19, 水)を有する。文献[Ber., 66, 591 (1933)]値は融点; 205~207℃, $[\alpha]_D^{17} + 35.6^\circ$ (C=8.40, 水)であることから、上記の製品は極めて光学純度の高いものであることが分かった。


実施例 13

(-)-(R)-N-シクロヘキシルメチレン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

(-)-(R)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン 3.02g (20mmol)を乾燥ベンゼン50mlに溶かし、これに氷冷下窒素ガス気流下攪拌しつつシクロヘキサナルデヒド 20mmol および無水硫酸マグネシウム 1.205g (100mmol)を加え、6~10時間攪拌した。その間徐々に室温に戻した。反応後、硫酸マグネシウムを除去し、減圧濃縮して油状の(-)-(R)-シクロヘキシルメチレン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを定量的に得た。

$[\alpha]_D^{20} - 26.6^\circ$ (C=2.22, ヘキサン)

IR (film); 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) δ TMS ppm; 1.00~2.50 (m., 11H, )、3.34 (s., 3H, OCH₃)、3.61 (d., 2H, -CH₂OCH₃)、4.26 (t., 1H, =N-CH<)、7.16~7.52 (m., 5H, Ph)、7.59 (d., 1H, -CH=N-)

実施例 14

(-)-(R)-N-ベンジリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

実施例13において、シクロヘキサナルデヒドの代りにベンツアルデヒドを用いて定量的に油状の標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{20} + 66.5^\circ$ (C=3.23, ヘキサン)

IR (film); 1650 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) δ TMS ppm; 3.30 (s., 3H, -OCH₃)、3.69 (d., 2H, -CH₂OCH₃)、4.49 (t., 1H, =N-CH-)、7.1~7.8 (m., 10H, Ph \times 2)、8.27 (s., 1H, -CH=N-)

実施例 15

(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-2-フェニルエチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン



実施例 16

(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-2-フェニルエチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

実施例2において、(-)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンの代りに(-)-(R)-N-ベンジリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを用いて、定量的に油状の上記標記化合物を得た。

$[\alpha]_D^{20} - 12.8^\circ$ (C=4.28, ヘキサン)

IR (film); 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) δ TMS ppm; 1.10, 1.18 (各s., 6H, )、2.64 (oct., 2H, -CH₂-オキサゾリン)、3.33 (s., 3H-OCH₃)、3.48 (d., 2H, -CH₂OCH₃)、3.80 (s., 2H, )、3.90 (d.d., 1H, PhCH<)、4.08 (t., 1H, Ph-CH-CH₂OCH₃)、7.1~7.3 (m., 10H, Ph \times 2)

実施例 17





実施例3において、(-)-2-[(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-2-フェニルエチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

シ-1-フェニルエチル]アミノ-2-シクロヘキシルエチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

実施例2において、(-)-(R)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンの代りに(-)-(R)-N-シクロヘキシルメチレン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを用いて、油状の上記標記化合物を得た。収率96%。

$[\alpha]_D^{20} - 61.6^\circ$ (C=0.97, ヘキサン)

IR (film); 1662 cm^{-1}



NMR (CDCl₃) δ TMS ppm; 0.6~2.20 (m., 11H, ) 1.25~1.26 (各s., 6H, )、2.43 (m., 2H, -CH₂-オキサゾリン環)、2.36~2.64 (m., 1H, -CH-)、3.33 (s., 3H, -OCH₃)、3.37 (d., 2H, -CH₂OCH₃)、3.88 (s., 2H, )、4.30 (t., 1H, -CH-Ph)、7.12~7.60 (m., 5H, Ph)

(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの代りに各々実施例15および16で得たオキサゾリン化合物を用いて、下記の化合物を得た。

(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸・塩酸塩、無定形粉末

収率; 36%

$[\alpha]_D^{20} - 12.1^\circ$ (C=0.66, 水)

NMR (D₂O) δ ppm; 0.6~2.0 (m., 11H, )、2.79 (oct., 2H, -CH₂COOH)、3.24~3.52 (m., 1H, -CH-)、3.46 (s., 3H, -OCH₃)、3.68~4.20 (m., 2H, -CH₂OCH₃)、4.70 (d.d., 1H, -CH-Ph)、7.45 (s., 5H, Ph)

(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・塩酸塩、無定形粉末

収率; 82%

$[\alpha]_D^{20} - 16.6^\circ$ (C=2.56, 水)

NMR (D_2O) δ_{ppm}^{DSS} ; 3.20 (oct., 2H, $-CH_2COOH$), 3.45 (s., 3H, $-OCH_3$), 3.8~4.1 (m., 2H, $-CH_2OCH_3$), 4.53 (d.d., 1H, $-CHCH_2COOH$), 4.74 (d.d., 1H, $Ph-CH-$), 7.2~7.5 (m., 10H, $Ph \times 2$)

実施例 18


(+)-(S)-3-アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸

実施例4において、(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサン酸・塩酸塩の代りに(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸・塩酸塩を用いて結晶状の(+)-(S)-3-アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸を得た。

収率70%

融点; 238~239°C

$[\alpha]_D^{20} +3.58^\circ$ (C=1.0, 水)

NMR (D_2O) δ_{ppm}^{DSS} ; 0.6~2.0 (m., 11H, , 2.49 (oct., 2H, $-CH_2COOH$), 3.16

文献値1 [Ber., 43, 2070 (1910)]

融点; 234~235°C, $[\alpha]_D^{20} +6.9^\circ$ (水)

文献値2 [J. Am. Chem. Soc., 86, 725 (1964)]

融点; 232~233°C, $[\alpha]_D^{20} +10.6^\circ$ (C=6.5, 水)

参考例 4

(+)-(S)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

参考例1~3において、(-)-(R)-2-アミノ-2-フェニルエタノールの代りに(+)-(S)-2-アミノ-2-フェニルエタノールを用いて(+)-(S)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを得た。

$[\alpha]_D^{20} +4.805^\circ$ (C=4.61, ベンゼン)

沸点; 79~81°C / 4 mm Hg

NMR (CDCl₃); 参考例3の標記化合物と全く同一である。

実施例 20

(+)-(S)-N-(3-メチルブチリデン)

~3.52 (m., 1H, $-CHCH_2COOH$)

実施例 19

(+)-(S)-3-アミノ-3-フェニルプロピオン酸

(-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・塩酸塩200mg (0.60mmol)を50%含水エタノール10mlに溶かし、これに10%Pd/C 200mgを加え、微しく攪拌しながら室温で2日間水素添加した。反応後、触媒を除去し、母液を減圧蒸留した。残液をフラツシュ・クロマトグラフィ- [シリカゲル60メルク Art 9385, 展開溶媒クロロホルム-メタノール(1:1)]により精製して標記化合物の塩酸塩30mgを得た。これをDowex(50W-X2, 100~200メッシュ)で処理して遊離酸を得た。

融点; 238~240°C (分解)

$[\alpha]_D^{20} +7.1^\circ$ (C=0.8, 水)

NMR (D_2O) δ_{ppm}^{DSS} ; 2.86 (d, ABq, 2H, CH_2), 4.64 (t., 1H, CH), 7.47 (s., 5H, Ph)

-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン

(+)-(S)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン3.02g (20mmol)を乾燥ベンゼン50mlに溶かし、これに氷冷下窒素ガス気流下攪拌しながらイソバレルアルデヒド20mmolおよび無水硫酸マグネシウム12.05g (5倍モル)を加え、室温で6~10時間攪拌した。反応後、脱水剤を除去し、減圧下40°C以下でベンゼンを留去して油状の(+)-(S)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを定量的に得た。

$[\alpha]_D^{20} +3.07^\circ$ (C=2.73, ヘキサン)

NMR (CDCl₃); 実施例1の標記化合物と全く同一である。

実施例 21

(+)-2-[(2R)-2-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

2,4,4-トリメチル-2-オキサゾリン1.0

ml (0.89g) の乾燥テトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に、 $-70 \sim -75^{\circ}\text{C}$ に冷却下撹拌しつつ乾燥窒素ガス気流下 1.55 M ブチルリチウム / ヘキサン溶液 5.0 ml をシリンジを通して 15 分間で滴下し、30 分間撹拌した。これに (+) - (S) - N - (3-メチルブチリデン) - 2-メトキシ-1-フェニルエチルアミン 7.15 mmol の乾燥テトラヒドロフラン (15 ml) 溶液を 30 分間で加え、 $-65 \sim -60^{\circ}\text{C}$ で 6.5 時間撹拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液とジエチルエーテルの混液に注ぎ、抽出した。水層をジエチルエーテルで 3 回抽出し、前のエーテル層と合せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して油状の標記化合物を得た。収率 95 %。

$[\alpha]_D^{25} + 8.9.6^{\circ}$ (C = 3.52, ヘキサン)

IR (film), 1675 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) ; 実施例 5 の標記化合物と全く同一である。

実施例 21 において、(+)-(S)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンの代りに (+)-(S)-N-ベンジリデン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを用いて油状の標記化合物を得た。収率 98 %。

$[\alpha]_D^{25} + 13.9^{\circ}$ (C = 2.37, ヘキサン)

IR (film) ; 1670 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) ; 実施例 16 の標記化合物と全く同一である。

実施例 24

実施例 3 において、(-)-2-{(2S)-2-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-4-メチルペンチル}-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの代りに各々実施例 21, 22 および 23 で得たオキサゾリン化合物を用いて、下記の化合物を得た。

(+)-(3R)-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-5-メチルヘキサン酸・塩酸塩・無定形粉末。

収率 ; 80 %。

実施例 22

(+)-2-{(2R)-2-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-2-シクロヘキシルエチル}-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

実施例 21 において、(+)-(S)-N-(3-メチルブチリデン)-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンの代りに (+)-(S)-N-シクロヘキシルメチレン-2-メトキシ-1-フェニルエチルアミンを用いて油状の標記化合物を得た。収率 90 %。

$[\alpha]_D^{25} 6.0.0^{\circ}$ (C = 0.96, ヘキサン)

IR (film) ; 1665 cm^{-1}

NMR (CDCl₃) ; 実施例 15 の標記化合物と全く同一である。

実施例 23

(+)-2-{(2R)-2-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-2-フェニルエチル}-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン

$[\alpha]_D^{25} + 26.7^{\circ}$ (C = 1.41, 水)

NMR (D₂O) ; 実施例 3 で得た標記化合物の塩酸塩と全く同一である。

(+)-(3R)-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸・塩酸塩。無定形粉末。

収率 ; 78 %

$[\alpha]_D^{25} + 10.2^{\circ}$ (C = 1.03, 水)

NMR (D₂O) ; 実施例 17 で得た (-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-シクロヘキシルプロピオン酸・塩酸塩と全く同一である。

(+)-(3R)-3-[(1S)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・塩酸塩。無定形粉末。

収率 ; 91 %

$[\alpha]_D^{25} + 15.6^{\circ}$ (C = 2.04 水)

NMR (D₂O) ; 実施例 17 で得た (-)-(3S)-3-[(1R)-2-メトキシ-1-フェニルエチル]アミノ-3-フェニルプロピオン酸・塩酸

塩と全く同一である。

実施例 25

(-) - (R) - 3 - アミノ - 5 - メチルヘキサン酸

実施例 4 において、(-) - (3S) - 3 - [(1R) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] アミノ - 5 - メチルヘキサン酸・塩酸塩の代りに (+) - (3R) - 3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] アミノ - 5 - メチルヘキサン酸・塩酸塩を用いて、標記化合物を得た。結晶形。

収率；77%

融点；238 ~ 239 °C (分解)

$[\alpha]_D - 29.8^\circ$ (C = 1.0, 水)

NMR (D₂O)；実施例 7 で得た (+) - (S) - 3 - アミノ - 5 - メチルヘキサン酸と全く同一である。

実施例 26

(-) - (R) - 3 - アミノ - 3 - シクロヘキシルプロピオン酸

実施例 4 において、(-) - (3S) - 3 - [(1R) -

融点；238 ~ 240 °C (分解)

$[\alpha]_D - 7.4^\circ$ (C = 0.9, 水)

NMR (D₂O)；実施例 19 で得た (+) - (S) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸と全く同一である。

文献値 [Ber., 43, 2070 (1910)]

融点；234 ~ 235 °C (分解)

$[\alpha] - 7.5^\circ$ (水)

2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] アミノ - 5 - メチルヘキサン酸・塩酸塩の代りに (+) - (3R) - 3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] アミノ - 3 - シクロヘキシルプロピオン酸・塩酸塩を用いて、結晶性の標記化合物を得た。

収率；87%

融点；240 ~ 241 °C (分解)

$[\alpha]_D - 35.8^\circ$ (C = 1.0, 水)

NMR (D₂O)；実施例 18 で得た (+) - (S) - 3 - アミノ - 3 - シクロヘキシルプロピオン酸と全く同一である。

実施例 27

(-) - (R) - 3 - アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸

実施例 19 において、(-) - (3S) - 3 - [(1R) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸・塩酸塩の代りに (+) - (3R) - 3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - フェニルエチル] アミノ - 3 - フェニルプロピオン酸・塩酸塩を用いて結晶性の標記化合物を得た。

特許出願人 東洋醸造株式会社

代表者 伊東富士馬